



TITLE:

# ウレタン腹腔内注入によるマウスの実験的肺腫瘍の形態学的研究: 第4篇 経胎盤的ウレタン投与によるマウス肺の変化

AUTHOR(S):

大道, 重夫

---

CITATION:

大道, 重夫. ウレタン腹腔内注入によるマウスの実験的肺腫瘍の形態学的研究: 第4篇 経胎盤的ウレタン投与によるマウス肺の変化. 京都大學結核研究所紀要 1963, 12(1): 65-81

ISSUE DATE:

1963-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51883>

RIGHT:

# ウレタン腹腔内注入によるマウスの 実験的肺腫瘍の形態学的研究

## 第 4 篇 経胎盤的ウレタン投与によるマウス肺の変化

京都大学結核研究所 外科 (主任 教授 長石 忠三)

だい どう しげ を  
大 道 重 夫

(38.9.18 受付)

### 目 次

緒 言	
第 1 章 実験材料及び方法	
第 2 章 健常なマウス胎仔肺の電顕像	
第 3 章 経胎盤的ウレタン投与によるマウス胎仔肺 の変化	
第 4 章 経胎盤的ウレタン投与によるマウス産仔肺 の変化	
第 5 章 考 按	
結 言	
全 篇 綜 括	
参 考 文 献	

### 緒 言

著者は、ウレタンによって発生せしめたマウスの肺腺腫を、光学顕微鏡的並びに電子顕微鏡的に観察し、特にその発生母地について検討した。その結果は、既に、本論文の第 1～第 3 篇として発表されている。

第 2 篇及び第 3 篇で述べたように、本腫瘍は、光学顕微鏡的には気管支と関係のない末梢肺胞領域から発生していると考えられるにも拘わらず、電子顕微鏡的には、本腫瘍組織内には、細胞質内に好オスミウム小体を有するもの、細胞表面に線毛を有するもの及びそのいずれをも有せぬ単純な形のもの等、気管支肺胞系の各種の上皮細胞に似た形の腫瘍細胞が混在しているように見える。

その後の観察によっても、腫瘍組織の中に以上の 3 種の腫瘍細胞が存在することが確かめられているが、特に、好オスミウム小体を有する

腫瘍細胞が少なからず見出されることは興味深いことである。

著者を含めて、我々の教室の諸研究者によれば、好オスミウム小体は、少なくとも健常な哺乳動物の気管支肺胞系組織の中では、我々の所謂肺胞壁細胞にのみ認められるものであり、本小体の存在は、その細胞を肺胞壁細胞系のものと判定するための重要な criteria の一つであると考えられている。それであるから、腫瘍内の好オスミウム小体を有する細胞は、肺胞壁細胞と何等かの関係を有するものであらうと推定されるわけである。

その後、ウレタンを投与したマウスの肺の中、未だ腫瘍結節の発生をみないものについて観察しつつあったが、その際、肺胞壁細胞が増殖しつつある所見が認められた。

以上の諸所見から、著者は、本腫瘍の発生には肺胞壁細胞が重要な役割を果すのではなかろうか、更に端的に言えば、本腫瘍は肺胞壁細胞から発生するのではなかろうかと推察するに至った。

ところで、以上のように本腫瘍が肺胞壁細胞から発生するものと考ええると、好オスミウム小体を有しない他の腫瘍細胞の出現を如何に説明するか、という問題が生じて来る。

石河によれば、肺胞壁細胞でも極く幼若な胎仔の肺では好オスミウム小体が未だ極めて少ないか、或いは全くこれが認められないことがあり、その形態は気管支の上皮細胞に酷似している。このことから、腫瘍形成の途上で肺胞壁細胞

胞の幼若なものが生じ、これから各種の形に分化した腫瘍細胞が形成されるものと解するならば、ウレタン肺腺腫内に種々の形の腫瘍細胞が見出されることも説明出来るわけである。

そこで、著者は、この点に関して何らかの示唆を得たいと考え、肺胞被覆細胞の分化が未だ十分に完了されていない胎仔肺に、経胎盤的にウレタンを作用せしめ、その際に生ずる胎仔肺及び産仔肺の変化について観察し、併せて成熟マウスにウレタンを投与した場合の所見と比較検討した。

## 第1章 実験材料及び方法

### 1. 実験材料

すべて、京都大学純系動物センターから供給された dd 系マウスを使用した。

### 2. ウレタンの投与

妊娠中の dd 系マウスの腹腔内に、10%又は5%ウレタン水溶液を、1日1回、体重に関係なく0.4cc ずつ、ウレタン量にして40mg 又は20mg を連日注入した。

10%溶液の注入によっては、しばしば早期流産や、流産せずに多数回注入に耐え得た場合でも、死胎、奇形胎（主に小頭症）をみるが多かったので、実験の後半ではもっぱら5%溶液を使用した。

注入の時期については、一般に、毎朝雌マウスの膣部を診査し、膣栓（vaginal plug, 交尾栓 copulation plug と呼ばれ、精液の内容物、主として精囊と前立腺の分泌液が凝固して形成されるという）を認めたならば受精が成立したものと考え、その日を妊娠第1日としては間違いのないと考えられている。しかしながら、膣栓は間もなく脱落し、外部からはみとめられない場合も多いので、著者は、腹部膨隆によって妊娠を知り注入を開始した。マウスの場合、腹部膨隆は通常妊娠第10日過ぎ頃から明らかになって来るといわれ、又、丁度その頃（W. E. Smith によれば第12日頃）からウレタンの作用すべき肺組織が形成されるので注入開始の時期としては丁度その頃が適当であると考えられる。

注入は満期近くまで、即ち、腹部膨隆がその極に達

し、血性分泌物によって膣部が湿潤して分娩の近いことが察知されるまで、可及的多数回注入するようにした。かくして、少なくとも5回以上注入し得たもののみを研究に供した。最多注入回数は9回であった。

### 3. 胎仔肺の採取

上記の如くにして満期の近いことを知ったならば、その日、最終回のウレタン注入を施行し、それより数時間後に（脚註参照）母マウスを頸椎を圧挫して屠殺し、直ちに開腹して胎仔を子宮内より取り出し、胎仔より肺組織を剔取して冷オスミウム酸固定液中に浸漬した。

1腹の胎仔数は6～8匹。胎仔は体重と体長（頭頂-尾根長）を測定した。体重は0.5～1.0g、体長は1.5～2.5cm であった。

帝王切開時の胎生日数は、上述の如く正確には知り得なかったので、胎仔の体重と体長を健常新生仔のそれら（平均、体重1.2g、体長3cm）と比較しておよそを推定した。但し、W. E. Smith ものべているように、ウレタンの投与を受けた胎仔は、満期産仔の場合でも健常なものに比べて発育が悪く、体重、体長共に劣ることを考慮に入れておかねばならない。

尚、対照として、ウレタンの投与を受けない健常な胎仔や新生仔の肺をも電子顕微鏡的に観察した。観察に供した健常胎仔肺は、体重約0.6g、体長約1.7cm の、妊娠中期、即ち、肺組織が形成されて間もないと考えられるもの、及び、体重約1.5g、体長約2.5cm の妊娠末期と思われるもの、夫々1腹ずつである。

### 4. 新生仔肺及び各週仔肺の採取

マウスの他の群は、ウレタン注入を続けながら妊娠を継続させ、満期自然分娩に至らしめた。

かくして、胎生期後半に、経胎盤的にウレタン投与を受けた新生仔、及び第1週乃至第20週の各週令マウスの肺を同じく電子顕微鏡的观察に供した。

生後第12週以後のマウスの肺には、肋膜表面に肉眼的に腫瘍結節をみとめることが出来た。

### 5. 標本の作製と観察

採取した肺組織は、直ちに、胎仔肺はそのまゝ、新生仔肺及び各週仔肺は細切した上、Palade 氏固定液に蔗糖を加えて等張とした Caulfield 氏液内に浸漬し、氷室内にて20～30分間固定した。続いてアルコール系列にて脱水した後、メタクリレート樹脂内に包埋

（註） M. Klein によれば、生後6カ月目のマウスに於ける肺腺腫結節の数は、母マウスに対する最終回目のウレタン注射より分娩までの期間（injection-parturition interval）が1日以内のものの方が、それ以上のものより多く、特に、最終回注射後1～5時間で帝王切開によって分娩せられた産仔マウスに最も多かったという。

した。

標本は、日立製作所製 UM-3型 ウルトラミクロトームにて超薄切し、同社製 HS-6型 電子顕微鏡を用いて観察した。

## 第2章 健常なマウス胎仔肺の電顕像

### 1. 妊娠中期の胎仔の肺

妊娠中期、即ち、肺組織が形成されて間もないと考えられる頃の胎仔の肺の肺胞領域には、さまざまな大きさの原始肺胞が蜂窩状をなして認められ、あたかも腺臓器をみるが如き観を呈している。

即ち、写真1のように、未だ殆んど肺胞腔が形成されず、被覆細胞が密に充填されて一見充実性にみえるものから、写真2のように、やや肺胞腔の形成が認められるもの、更に、写真3のように、肺胞腔が拡大したものまで一連の原始的な肺胞構造がみられる。

これらのうち、小さいものは直径約  $20\sim 30\mu$ 、やや肺胞腔形成のみられる中等大のものは直径約  $50\sim 60\mu$ 、腔形成の進んだ大きなものは直径大凡  $100\mu$ 以上である。

いずれの場合も、被覆細胞はほぼ一層に輪状に配列して腺様構造を示し、その外縁は薄い基底膜によって連続的に裏打ちされており、あたかも薄い被囊を以って周囲の間質と限界されているようにみえる。

これらの被覆細胞は、その細胞質が、間質内に存在する間質細胞や毛細血管内皮細胞に比べやや密度が低く、澄明部として、上記の基底膜の存在と相俟って、間質組織から明瞭に識別される場合が多い。

個々の細胞の大きさは、切断面によりさまざまな大きさを示すが、大凡  $8\sim 10\mu \times 10\sim 15\mu$  で円柱状であり、核は通常1個で、円形乃至卵円形をしており、基底部に近く位置している。

この時期の肺では、いずれの型の原始肺胞に於いても、肺胞被覆細胞には未だ細胞質の膜様延長は全く認められない。

これに反し、好オスミウム小体は極く稀に認められるが、その形は単純なものが多く、又、写真2にもみられるように、肺胞腔に接する細

胞表面に近く存在することが多い。

細胞遊離面にみられる小絨毛は胎生の早期より、と言うより寧ろ、早期に於て、より多く出現するようである。例えば、写真1のように、未だ殆んど肺胞腔の形成されていない初期の原始肺胞では、殆んどの被覆細胞に小絨毛が密に認められるが、中等大以上の原始肺胞では却って殆んど認められなくなっている。

いずれにせよ、これら原始肺胞の被覆細胞の多くは未だ分化を完了していず、いわば、肺胞系上皮母細胞とでも呼び得る未分化な細胞であると考えられる。

これらの原始肺胞を比較すると、直径が小さいもの程肺胞腔も狭く、配列している被覆細胞の数も少ないところからみて、これらの被覆細胞が分裂増殖を繰返しつつ外方に遠心的に膨脹して輪を大きくし、それに従って内部の肺胞腔も広がって大きくなって行くのであらうと考えられる。

蜂窩状に配列した原始肺胞の間の間質内には、毛細血管、間質細胞、結合組織線維などがみられる。

毛細血管は、成熟マウス肺のそれに比べ、一般に、内皮細胞は厚く内腔は狭い。

間質細胞は、前述の如く、原始肺胞の被覆細胞に比べやや電子密度が高く、従って暗くみえる。形は不規則で、原始肺胞間の間隙の形に応じて多様な形態をとっている。

### 2. 妊娠末期の胎仔の肺

妊娠末期に至ると、胎仔肺では、写真4のように、原始肺胞の被覆細胞の分化が始まる。即ち、ある細胞ではその細胞質が両翼に延長しはじめ、肺胞上皮細胞特有の形態をとり始める。

特に、径の大きな肺胞では、肺胞上皮細胞は、写真5のように、成熟マウスの肺胞に於けるが如く、細胞質が両翼に向って十分長く伸展している像が認められる。

一方、肺胞壁細胞に相当する細胞に於いては好オスミウム小体が増加し、一部の好オスミウム小体が肺胞腔に向って放出されている像に接することもある。この意義については第5章に

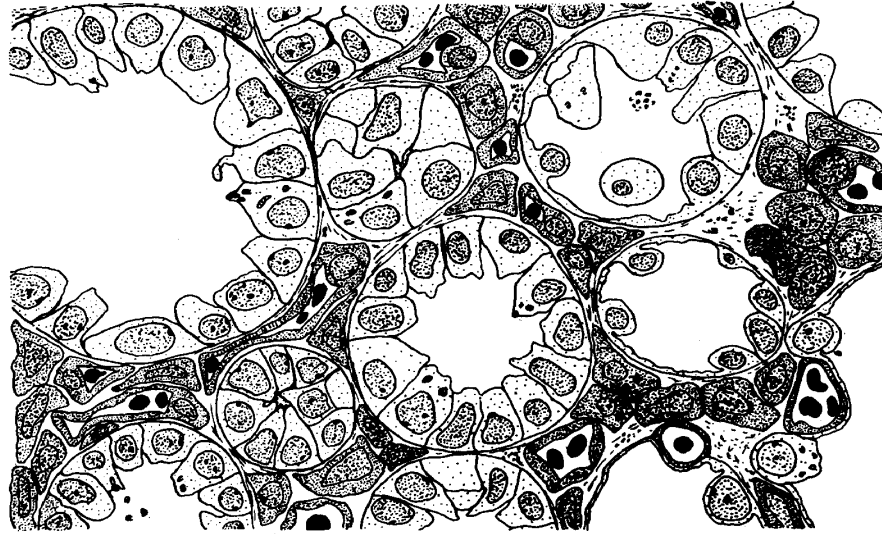
於いて考察する。

肺胞を被覆している細胞の一部が肺胞腔内へ脱落するか否かについては、従来から賛否両論あって未だ定説をみないようである。

著者の観察に於いても被覆細胞が脱落することを確言しうる所見は得られなかったが、写真6及び7などの所見からすると、胎生期に於て

一部の被覆細胞が脱落することは十分推定される。

第1図は、以上の所見に基づいて、胎仔肺の肺胞領域の電顕像を模式図に描いたものである。便宜上、妊娠中期の像（図の左方）と、妊娠末期の像（図の右方）とが同時に示してある。



第 1 図

マウス胎仔肺の電顕像（模式図）

便宜上、妊娠中期の像（図の左方）と妊娠末期の像（図の右方）とが同時に示してある。

### 3. 胎仔肺の肺内気管枝上皮

比較的末梢性の細気管枝は、写真8のように、ほぼ立方形的上皮細胞が一層に密に並んで形成されている。核は基底部に近く存在し、遊離面には小絨毛が認められる。

やや中枢側の気管枝は、写真9のように、丈の高い円柱上皮細胞によって被われている。この部分では線毛細胞は認められるが、分泌顆粒を有する杯細胞は認められない。これは、著者が観察した気管枝の部位が中枢の太い気管枝ではなく、杯細胞の出現することの少ない末梢気管枝であった為かと考えられる。

## 第3章 経胎盤的ウレタン投与による マウス胎仔肺の変化

### 1. 極く初期の原始肺胞内細胞増殖

経胎盤的ウレタン投与を受けたマウス胎仔肺

の肺胞領域には、先ず、写真10や11のように、原始肺胞の一部に於いて被覆細胞が増殖して多層化し、肺胞腔内へのみならず外方へも突出している像が認められる。

これらの細胞の形態は、健常な原始肺胞の被覆細胞の形態と凡ね変りなく、細胞質内には好オスミウム小体は殆んど認められない。このような点からして、多層化した細胞は、成熟した肺胞の2種の上皮細胞へ分化する以前の肺胞系上皮母細胞がその段階のままで増殖したものであろうと推定される。

### 2. 初期の腫瘍細胞集団

上述した原始肺胞内の増殖細胞群は、更に分裂増殖を繰り返して増大し、やがて写真12や13のように、それとはっきり判る充実性の細胞集団となる。

これらの細胞集団では、各細胞は大小さまざ

まの多角形を呈し、互いに密に接合して敷石状配列を示している。これに比べ、健常な胎仔の肺胞領域では、一見充実性、敷石状に見える部分でも、精査すれば、細胞は必ずほぼ一層に輪状に配列して腺様構造をとり、基底膜に囲まれた一つの肺胞単位を形成している。

細胞集団を構成する各細胞の形は、上述の如く、健常な原始肺胞被覆細胞に比べ、外縁が不規則なものが多い。

核の形は類円形のものが多いが、不規則な形のものもあり、ときには核膜の湾入を認めることもある。

細胞質内にはミトコンドリアが豊富に分布している。それらの基質は均質で電子密度が高く、櫛の配列もほぼ規則正しく、悪性細胞にしばしばみられるような変性像を示すミトコンドリアは認められない。

#### 第4章 経胎盤的ウレタン投与による マウス産仔肺の変化

##### 1. 肉眼的に腫瘍結節を認めない肺に於ける変化

胎生後半期に、経胎盤的にウレタンを投与した後に、満期自然分娩によって出生せしめた産仔の肺に於いても、胎仔肺に於けると同様、写真14や15のように、増殖した細胞集団を認めることが出来た。

各細胞の形態的特徴は、前章でのべた胎仔肺に於ける細胞集団の各細胞の形態的特徴と変わらない。

##### 2. 十分に成長した腫瘍結節の電顕像

肋膜直下に発生し、直径1mm以上に達した腫瘍結節を周囲肺組織より切離し、これを電子顕微鏡的に観察した。

写真16や17はその一部であるが、細胞質内には均質且つ電子密度の高い基質を有するミトコンドリアが多数認められる。核の形は不規則なものが多い。

線毛を有する細胞も認められる。

他の部では、写真18のように、細胞質内に好オスミウム小体を有する細胞もみられる。

このように、胎生期に経胎盤的にウレタンを

投与して肺腺腫を発生せしめた場合も、出来上った肺腺腫は、その構造、即ち、それを構成する腫瘍細胞の種類や形態的特徴に関しては、成熟後、腹腔内にウレタンを投与して発生せしめた肺腺腫と全く差異はない。

#### 第5章 考 按

##### 1. 肺胞の発育について

健常な胎仔肺の肺胞領域は、さまざまな大きさの、腺様構造を呈する原始肺胞によって構成されており、全体として蜂窩状構造を呈している。

これらの原始肺胞を比較すると、直径が小さいもの程肺胞腔も狭く、これを取り囲んでいる被覆細胞の数も少ない。このような所見からして、これらの被覆細胞は胎生期に於いては分裂増殖を続け、次第に大きな肺胞腔を囲むようになるのであろうと考えられる。

この分裂増殖による肺胞の成長がある時期まで続くと、次には細胞の分化が始まり、肺胞上皮細胞の細胞質延長や肺胞壁細胞内での好オスミウム小体の出現、更には一部の細胞の肺胞腔内への脱落が起きるのであろうと考えられる。

もちろん、この時期は劃然としたものではなく、分裂増殖による成長と分化とが暫らくは併行して進むのであろう。何故ならば、妊娠末期の胎仔の肺に於いても尚、妊娠中期の胎仔の肺にみられる如き、細胞質延長の全くみられない円柱状細胞が密接して並んだ原始肺胞が認められるからである。

原始肺胞の被覆細胞の形態の変化に関しては、重要な問題でありながら、従来みるべき文献は多くない。

H. Schulz は、その広汎な著書の中でも、唯肺胞上皮の単純な円柱状から非常に扁平な上皮への分化は、出生の直前か直後かに起きるのであろうとのみ記述しているに過ぎない。

J. Groniowski 及び W. Djaczenco は、ラッテ新生仔の肺胞被覆上皮細胞について観察し、新生仔肺では既に呼吸は行なわれているとはいえ、尚、空気流入 (Belüftung) は著るしく不均等であり、肺胞被覆上皮細胞の形はその部の

肺実質への空気流入の程度によって異なると述べている。即ち、空気流入の乏しい部分では立方状であり、空気流入の豊富な部分では菲薄化した扁平な形であり、この間に、空気流入の程度に従って一連の中間型があるとして、肺胞被覆細胞の扁平化が出生後、即ち、肺内への空気の流入を待って初めて起ることを示唆している。

著者の観察では、前述の如く、胎生末期で既に肺胞上皮細胞の細胞質の延長はかなりの程度進んでおり、新生仔では胎仔肺にみられるような腺様構造をした原始肺胞はもはや認められなかった。しかしながら、肺胞構造の形成が出生前に完全に完了するか否かは尚明らかではなく、出生後も一部で細胞の増殖や分化などの変化が継続することは十分考えられることである。

## 2. 好オスミウム小体及び小絨毛について

好オスミウム小体が、胎生期の何時頃から出現するのかは尚明確ではないが、少なくとも肺胞上皮細胞の細胞質延長より早くから認められることは確実である。

その由来と生成機序については、H. Schulz の示したミトコンドリアの板状変形 (lamellenförmige Transformation der Mitochondrien) によって生ずるという説が広く信じられている。

最近、肺の先天性膨脹不全性疾患の発生機序に関連して、肺の表面活性物質が注目されており、これが、肺胞腔形成や出生時の肺膨脹に伴なう肺胞開大に重要な役割を果たしていると考えられている。この表面活性物質として R. E. Pattle は lipid-like substance を想定しているが、最近、好オスミウム小体がこの物質の分泌と関係があるのではないかと考えられて来つつある。

このことは又、今まで不明であった肺胞壁細胞の機能の解明に新しい光を投ずるものとして興味深い。特に、この表面活性物質が lipid-like substance であるとする、好オスミウム小体が強いオスミウム好性を示すという事実とよく符合する。著者の観察によっても、好オスミウム小体自体が何等かの物質を分泌するか、或いは、その何等かの物質を含有したままで肺

胞壁細胞より排出されると考えられる所見が得られている。

即ち、著者の観察に於いて、本小体が肺胞腔に近く存在することは写真2でも示したが、更に、写真19のように、胎仔肺に於いて、好オスミウム小体が細胞端に蕾状構造を形成し、それが発芽するように突出し、細胞質から放出されつつある像や、写真7のように、好オスミウム小体の破片が肺胞腔内に放出され遊離して存在する所見を認めた。更に又、産仔マウスの肺では、写真20のように、よく発達して細胞質の広い部分を占めるに至った好オスミウム小体が、おびただしい数の鱗状片群となって細胞の湾入部より肺胞腔に向って放出され、細胞が半月状に残っている像を認めることが出来た。

表面活性物質と肺胞壁細胞乃至好オスミウム小体との関係は、今後、形態学的にのみならず、物理化学的にも更に検討されねばならないと考えている。

小絨毛についてみると、原始肺胞の中でも肺胞腔形成の殆んどみられない、径の小さいものほど小絨毛が多いようである。極く僅かの腺腔しか認められないような場合には、それを取り囲んでいる殆んど大部分の被覆細胞に多数の小絨毛が認められるが、肺胞腔が大きくなるに従って却って稀となることが判った。

この点に関しては、J. Groniowski 及び W. Djaczenko も、小絨毛は、胎仔肺でも空気流入 (Belüftung) の乏しい、又は全くない部分の立方状上皮細胞に多く認められると述べている。

又、H. Schulz は、CO<sub>2</sub> 呼吸により肺胞細胞の小絨毛が長さを増して、より顕著になることを認めており、肺胞細胞に於ける小絨毛のあり方は、固定的静的なものではなく、細胞内の CO<sub>2</sub> 分圧によって動的に伸縮しうることを示唆している。

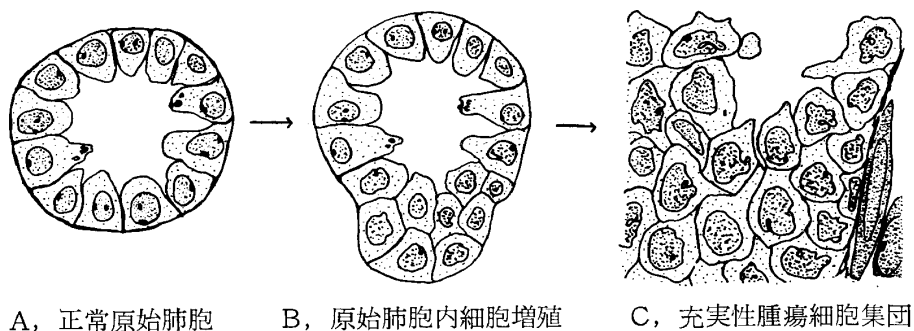
この Schulz の示した現象は、小絨毛が空気流入の乏しい部分に多いとする Groniowski 等の所見や、肺胞腔形成の殆んどみられない原始肺胞に多くみられるという著者の観察結果と一脈相通ずるものがあるようである。

## 3. 肺腺腫の発生母細胞と発生様式について

ウレタンによる肺腺腫が、第2篇にのべたように、肺泡領域の肺泡被覆細胞から発生するものである以上、細胞の増殖が、先ず、肺泡内に始まることは当然予想されるところであつた。

著者の観察によっても、経胎盤的にウレタン

を投与した胎仔肺に於て、第2図に模式図として示したように、先ず原始肺泡の被覆細胞が原始肺泡内で増殖して多層化し、次いで微小な細胞集団を経て大きな腫瘍結節へと发育成長して行く過程を擧げることが出来た。



第2図

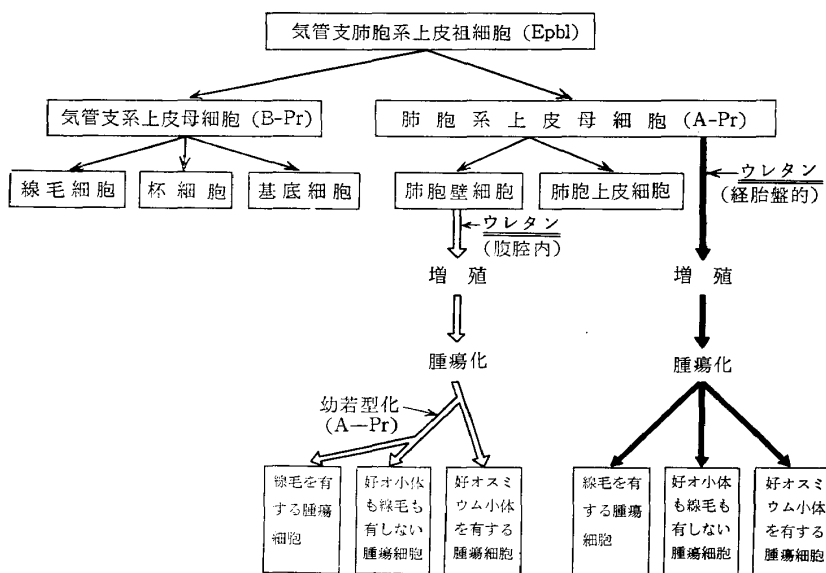
経胎盤的ウレタン投与によるマウス胎仔肺に於ける腺腫発生の初期像（模式図）

このような、肺腺腫発生過程の極く初期の段階に於ける所見から、経胎盤的にウレタンを投与して発生せしめた肺腺腫は、原始肺泡の被覆細胞から発生することが明らかとなった。この細胞は、成熟マウスの肺に於ける肺泡上皮細胞や肺泡壁細胞などと異なり、細胞質の膜状延長部もなく、又、好オスミウム小体も有していない。即ち、この細胞は、肺泡系上皮母細胞とも呼ぶべき細胞である。

しかしながら、この場合でも、十分に成長し

た腺腫結節に於いては、成熟マウスにウレタンを投与して発生せしめた肺腺腫の場合と同様、好オスミウム小体を有する腫瘍細胞や線毛を有する腫瘍細胞が認められる。形態的に分化したこれらの腫瘍細胞が、母細胞から何時どのようにして出現するのかは尚不明である。

ウレタンによる肺腺腫の発生母細胞と発生過程についての著者の考えを綜括すると第3図のようになるが、以下これについて説明することにする。



第3図

マウスの気管支肺胞系上皮細胞の分化と、ウレタンによる肺腺腫発生の機序



## (1) 気管支肺胞系上皮細胞の分化

胎仔肺発生の極く初期に於いては、気管支肺胞系の全上皮細胞に共通の、未分化で原始的な細胞（これを仮に、気管支肺胞系上皮祖細胞 Epithelioblast of the broncho-alveolar system と命名する）があり、これから気管支系及び肺胞系夫々の上皮細胞の母細胞が分化し、（これらを夫々仮に、気管支系上皮母細胞 Pro-epitheliocyte of the bronchial system, 肺胞系上皮母細胞 Pro-epitheliocyte of the alveolar system と命名する）、更に、前者から線毛細胞、杯細胞及び基底細胞が、後者から肺胞上皮細胞及び肺胞壁細胞が分化するものと考えられる。このうち、基底細胞には尚分化能が残されており、補充細胞と考えられている。

## (2) 経胎盤的ウレタン投与による肺腺腫の発生

経胎盤的にウレタンを投与した場合は、先ず、肺胞系上皮母細胞が原始肺胞内で増殖を始め、増殖が進むに従って細胞群は充実性の細胞集団となり、更に成長して腺腫結節となるに至る。その過程に於いて、多くの細胞はそのまま好オスミウム小体も線毛も持たない単純な形の腫瘍細胞となり、他の或るものは分化が進み、好オスミウム小体を持った、肺胞壁細胞に似た形の腫瘍細胞となる。更に他のものは、線毛を有する腫瘍細胞になるのであるが、この型の細胞の出現の機序については次の2つの可能性が考えられる。即ち、肺胞系上皮母細胞にも尚線毛生成能が残存して潜在しており、腫瘍発生という異常な変化によって、この潜能が一種の突然変異又は化生様の機序によって顕現され線毛が生成されるのか、或いは又、腫瘍発生の途上で、肺胞系上皮母細胞より更に原始的な気管支肺胞系上皮祖細胞が生じ、これより線毛を有する腫瘍細胞が形成されるのか、のいずれかであろうと考えられる。いずれにしても、線毛を有する腫瘍細胞は、他の2種類の腫瘍細胞と異なり、群をなしてみとめられることはなく、比較的稀に、他の種の細胞の間に孤立性に介在してみとめられる程度であることからみても、何らかの偶発的な機作要因によって生じるものと考え

えざるを得ない。

## (3) 成熟マウスに対するウレタンの腹腔内投与による肺腺腫の発生

上述のような、経胎盤的ウレタン投与による肺腺腫の発生機序より類推すると、成熟マウスに対するウレタンの腹腔内投与によって発生せしめた肺腺腫の発生機序は次のように考えられる。

即ち、先ず肺胞壁細胞が増殖し、これら増殖した肺胞壁細胞が如何なる機転によってか腫瘍化し、一部の細胞はそのまま好オスミウム小体を有する腫瘍細胞となり、一方、腫瘍生成の途上で、未分化な幼若型である肺胞系上皮母細胞、時には更に未分化な気管支肺胞系上皮祖細胞が生じ、これらが、再び好オスミウム小体を有する細胞をも含めて、いろいろな形の腫瘍細胞を形成しつつ、遂に多様な細胞像を呈する肺腺腫を形成するに至るのであると考えられる。

D. J. Svoboda は、メチルコラントレンによって発生せしめたマウスの実験的肺腺腫について同じく電顕的に研究し、その腫瘍細胞に好オスミウム小体を有するものがあることから、単純に、本腫瘍の発生母細胞は肺胞細胞であると結論している。彼のいう肺胞細胞とは、H. Schulz の用語に拠ったものであり、著者等の如く肺胞の被覆細胞を2種に分類することなく、これらを総称したものであり、この点、その記載と分析はやや単純に過ぎるようである。

## 結 論

著者は、ウレタンによるマウス肺腺腫の発生母細胞及び発生過程を解明する目的で、先ず、健常マウス胎仔肺について観察し、次いで、胎仔に経胎盤的にウレタンを投与し、その際に生ずる胎仔肺及び産仔肺の変化について電顕的に検討し、以下の結論を得た。

(1) 胎仔肺の肺胞領域では、さまざまな大きさの原始肺胞が蜂窩状構造を呈している。

(2) 原始肺胞の被覆細胞は、妊娠中期の胎仔肺では、細胞質延長は全く認められず、好オスミウム小体を有するものも極めて稀であって、多くは未分化な肺胞系上皮母細胞からなってい

る。小絨毛はしばしばみられ、特に、肺胞形成の殆んどみとめられない小さな原始肺胞に多い。

(3) 妊娠末期の胎仔肺では、既に分化して細胞質延長がみられる肺胞上皮細胞や、好オスミウム小体のよく発達した肺胞壁細胞がみられるようになる。肺胞壁から離脱しつつあると考えられる細胞も認められるところからして、細胞被覆細胞の分化が進むに従い、一部の被覆細胞は肺胞腔内に脱落するものと推定される。

(4) 経胎盤的にウレタンを投与すると、先ず肺胞系上皮母細胞が原始肺胞内で局所的に増殖を始め、増殖が進むに従ってこの一群の細胞は充実性の細胞集団となり、更に成長して腺腫結節を形成するに至る。

(5) 十分に成長した腫瘍結節では、腫瘍細胞の多くは、好オスミウム小体も線毛も有していないが、一部の細胞は肺胞壁細胞と同様な形態的特徴を示して好オスミウム小体を有しており、又、他の一部の細胞は線毛を有して気管支線毛上皮細胞に似た形を呈していることもある。

かくの如く、十分成長した肺腺腫結節の構造は、成熟マウスに対するウレタンの腹腔内投与によって発生せしめた肺腺腫のそれと差違はない。

(6) 以上の所見及び気管支肺胞系上皮細胞の分化に関する考察より次の結論が得られる。

経胎盤的ウレタン投与によって発生するマウス肺腺腫は、原始肺胞の未分化な被覆細胞たる肺胞系上皮母細胞より発生する。腫瘍形成の過程で、多くの細胞はそのまま好オスミウム小体も線毛も有しない腫瘍細胞となり、一部の細胞は分化或いは幼若化と分化を繰り返すことにより、夫々、好オスミウム小体を有する腫瘍細胞及び線毛を有する腫瘍細胞となる。

(7) この結論より類推するに、成熟マウスに対するウレタンの腹腔内注入によって発生する肺腺腫の発生機序については次のように考えられる。

ウレタンの腹腔内注入によって発生するマウス肺腺腫は、肺胞壁細胞から発生し、一部の細胞

はそのまま好オスミウム小体を有する腫瘍細胞となる。一方、腫瘍形成の途上で、未分化な幼若型である肺胞系上皮母細胞や更に未分化な気管支肺胞系上皮祖細胞が生じ、これらから、好オスミウム小体も線毛も有しない腫瘍細胞や線毛を有する腫瘍細胞、更には再び好オスミウム小体を有する腫瘍細胞などが形成される。

## 全 篇 綜 括

著者は、ウレタンの腹腔内注入によって dd 系マウスに肺腺腫を発生せしめ、特にその発生母地及び発生様式について検討した。

発生した肺腺腫は多発性の良性腺腫であり、それらは常に気管支とは関係のない末梢肺胞領域から発生していた。

電顕的にみると、腺腫結節内には、好オスミウム小体を有する細胞、線毛を有する細胞、そのいずれをも有しない細胞、などの3種の腫瘍細胞が認められた。又、未だ腺腫の発生していない肺では肺胞壁細胞の増殖像がみられた。

胎生期における経胎盤的ウレタン投与によっては、肺腺腫は、未分化な肺胞系上皮母細胞から発生し、成長した腺腫結節内にはやはり前述の3種の腫瘍細胞が認められた。

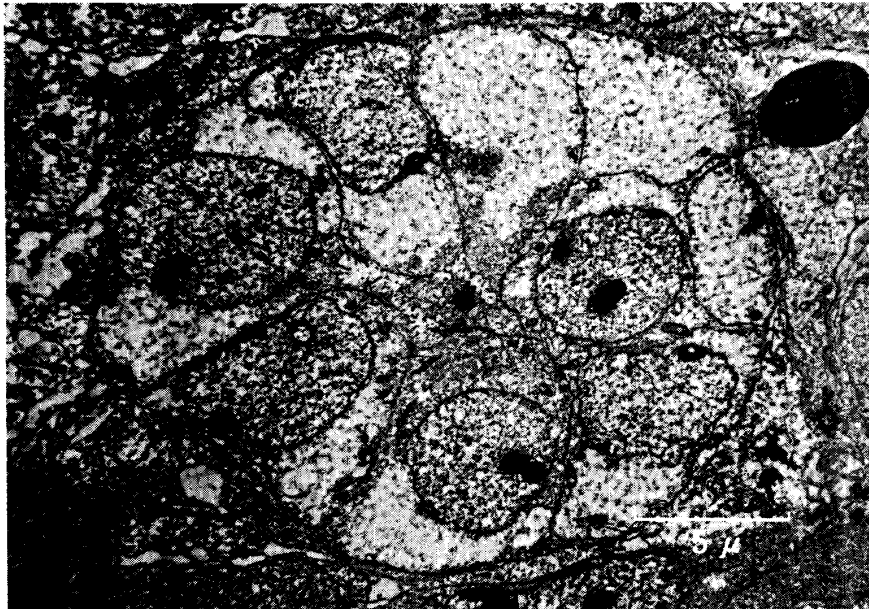
これより、ウレタンの腹腔内注入によって発生するマウス肺腺腫は、肺胞壁細胞から発生し、腫瘍形成の過程で、未分化な幼若型である肺胞系上皮母細胞、時には、更に未分化な気管支肺胞系上皮祖細胞が生じ、これらからいろいろな形に分化した腫瘍細胞が形成されるのであらうと推定される。

## 参 考 文 献

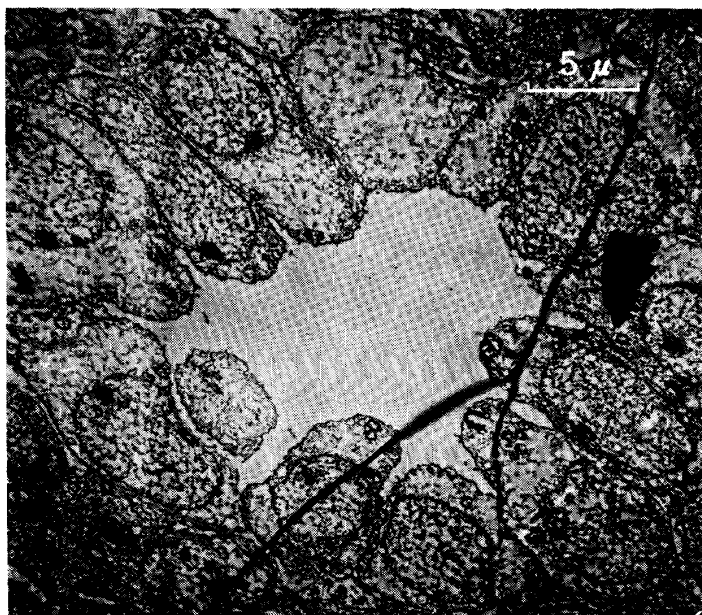
(第3篇末尾に記したものは再録せず)

- 1) 安東洪次, 田嶋嘉雄編: 医学研究動物実験法, 東京, 朝倉書店 (1956)
- 2) Bucher, U. & Reid, L.: Development of the intrasegmental bronchial tree: The pattern of branching and development of cartilage at various stages of intra-uterine life. Thorax, 16: 207 (1961)

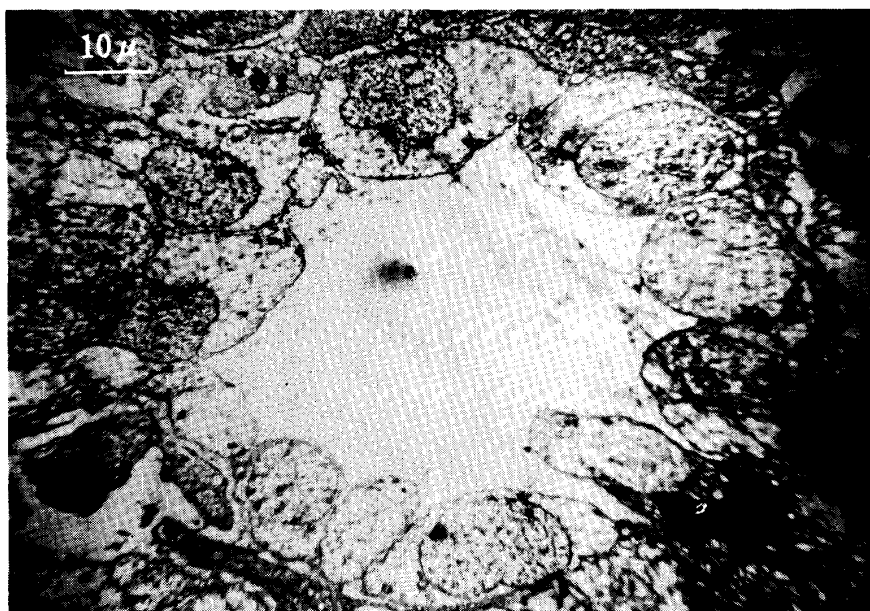
- 3) 大道重夫：ウレタン腹腔内注入による実験的マウス肺腫瘍の形態学的研究（第1篇肉眼的及び統計的研究，第2篇組織学的研究，第3篇電子顕微鏡的研究）。京大結研紀要，9：164(1961)
- 4) 大道重夫，岡田慶夫：マウスの実験的肺腺腫の電子顕微鏡的観察。第2回肺癌研究会総会（1961）。胸部疾患，6：384（1962）
- 5) 大道重夫：肺胞上皮細胞癌の発生母地に関する一考察。第3回肺癌研究会関西支部会（1962）。胸部疾患，7：674（1963）
- 6) 大道重夫，他：マウスのウレタン肺腺腫の形態学的研究。第3報，経胎盤的ウレタン投与によるマウス胎仔肺の変化。第21回日本癌学会総会（1962）
- 7) Gate, O., & Warren, S.: Histogenesis of lung carcinoma in mice. Induced by Gamma radiation. Arch. Path., 71: 693 (1961)
- 8) Groniowski, J., & Djaczenko, W.: Die Feinstruktur des Lungengewebes nach dem Beginn der Atmung. Z. Zellforsch., 53: 639 (1961)
- 9) Klärner, P., & Giesecking, R.: Zur Ultrastruktur des Urethane-Lungentumors der Maus. Naturwissenschaften, 47:66 (1960)
- 10) Klein, M.: The transplacental effect of urethane on lung tumorigenesis in mice. J. Nat. Cancer Inst., 12: 1003 (1952)
- 11) Klein, M.: Induction of lung adenomas following exposure of pregnant, newborn, and immature male mice to urethane. Cancer Res., 14: 438 (1954)
- 12) Larsen, C.D.: Pulmonary tumor induction by transplacental exposure to urethane. J. Nat. Cancer Inst., 8: 63 (1947)
- 13) Law, L.W.: The production of tumors by injection of a carcinogen into the amniotic fluid of mice. Science 91:96 (1940)
- 14) Mouriquand, C.: Quelques données récentes sur l'histologie de la paroi alvéolaire. Poumon et le Cœur 19:235 (1963)
- 15) 長石忠三，他：肺癌の電顕像（印刷中）
- 16) 長石忠三，他：肺胞の電顕像（印刷中）
- 17) 永田栄：ウレタン投与による肺腫瘍，殊に組織発生。東邦医学会雑誌，7：1097（1960）
- 18) 永田栄，他：ウレタン投与による肺腫瘍の組織発生。日病会誌，49：756(1961)
- 19) Okada, Y., Daido, S., & Ishiko, S.: Morphological studies of induced pulmonary tumors in mice with special reference to their cytogenesis. Acta Tuberc. Jap., 11:73 (1962)
- 20) 太田邦夫：肺癌の組織発生。胸部外科，14：273（1961）
- 21) Pattle, R.E.: The lining layer of the lung alveoli. Brit. Med. Bulle., 19:41 (1963)
- 22) 進藤裕之：光学及び電子顕微鏡的観察による実験的ハツカネズミ肺腺腫の組織発生に関する研究。奈良医学雑誌，12：595(1961)
- 23) Schulz, H.: Die Pathologie der Mitochondrien in Alveolarepithel der Lunge. Beitr. path. Anat., 119:45 (1958)
- 24) Sinclair, J.G.: A specific transplacental effect of urethane in mice. Texas Res. Biol. Med., 8: 623 (1950)
- 25) Smith, W.E., & Rous, P.: The neoplastic potentialities of mouse embryo tissues. IV. Lung adenomas in baby mice as a result of prenatal exposure to urethane. J. Exp. Med., 8: 623 (1950)
- 26) Svoboda, D.J.: Ultrastructure of pulmonary adenomas in mice. Cancer Res., 22: 1197 (1962)
- 27) Tooley, W.H., et al.: Alveolar epithelial cell mitochondria as source of the surface-active lung lining. Science, 137: 750 (1962)
- 28) 内田亨，岡田弥一郎編：動物の解剖・組織・発生。第3巻，脊椎動物（Ⅱ）。東京，中山書店（1960）
- 29) Woodside, G.L., & Dalton, A.J.: The ultrastructure of lung tissue from newborn and embryo mice. J. Ultrastructure Res., 2:28 (1959)



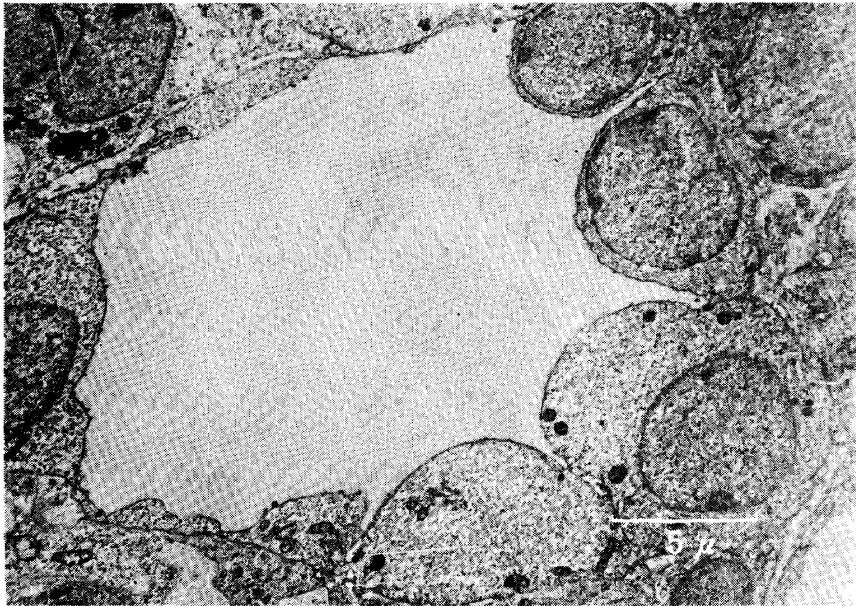
**写真1** 妊娠中期のマウス胎仔肺に於ける原始肺胞。肺胞腔は未だ殆んど形成されず、立方状乃至円柱状の未分化な細胞が、密に輪状に並んでいる。細胞表面には小絨毛がみられる。



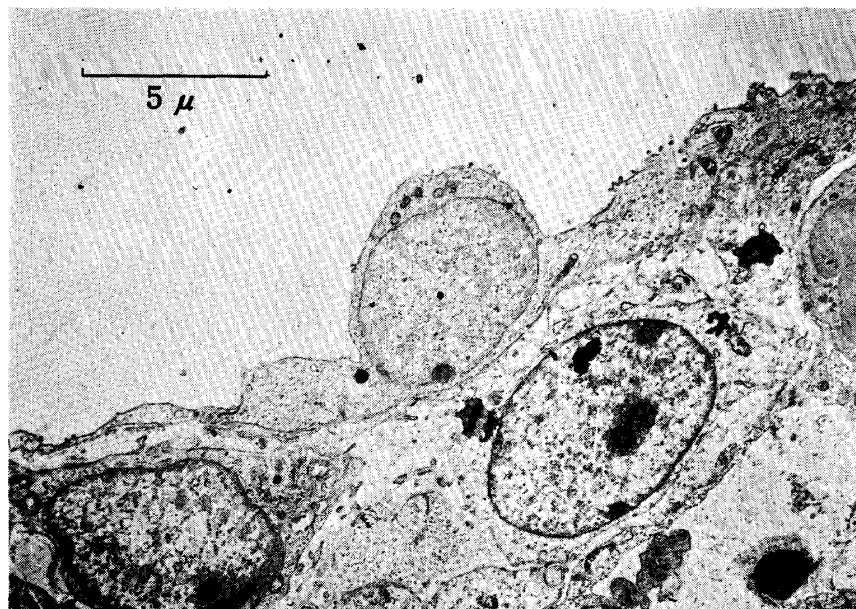
**写真2** 妊娠中期のマウス胎仔肺に於ける原始肺胞。肺胞腔形成がみられる。単純な形の好オスミウム小体が少数認められるが、細胞質延長はまだ全く認められない。



**写真3** 妊娠中期のマウス胎仔肺に於ける原始肺胞。肺胞腔形成はかなり進んで広がっている。やはり細胞質の延長は認められない。



**写真4** 妊娠末期のマウス胎仔肺に於ける原始肺胞。肺胞腔形成は進み、左端の細胞及び中央部下方の細胞に細胞質延長がみられる。

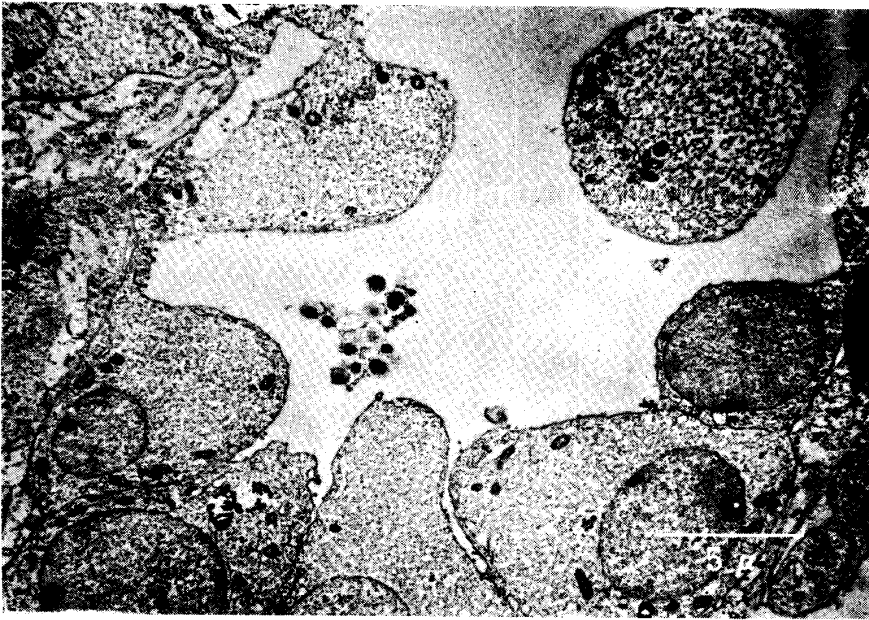


**写真5** 妊娠末期のマウス胎仔肺に於ける十分に分化した肺胞上皮細胞。



**写真6** 肺胞腔内に脱落しつつあると推定される原始肺胞の被覆細胞（左方及び中央の細胞）。肺胞壁は既に細胞質性薄膜によって被覆されている。



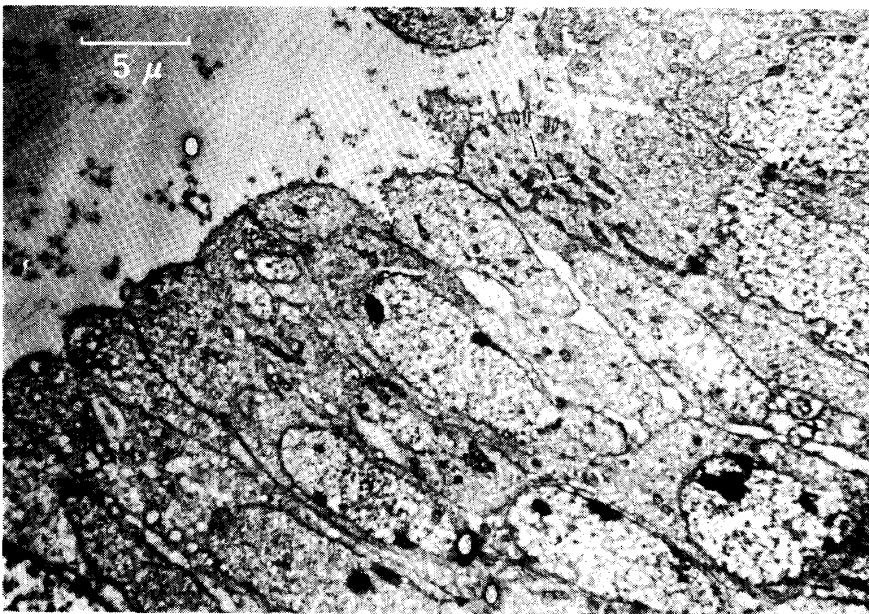


**写真7** 肺胞腔内に脱落しつつあると推定される細胞（左上方の細胞），及び脱落していると推定される細胞（右上方，肺胞内に遊離している細胞）。

尚，肺胞腔内には，好オスミウム小体が放出されている。



**写真8** マウス胎仔肺の細気管枝。



**写真9** マウス胎仔の気管支上皮。  
原始的な線毛が認められるが，一般に分化はまだ十分ではない。

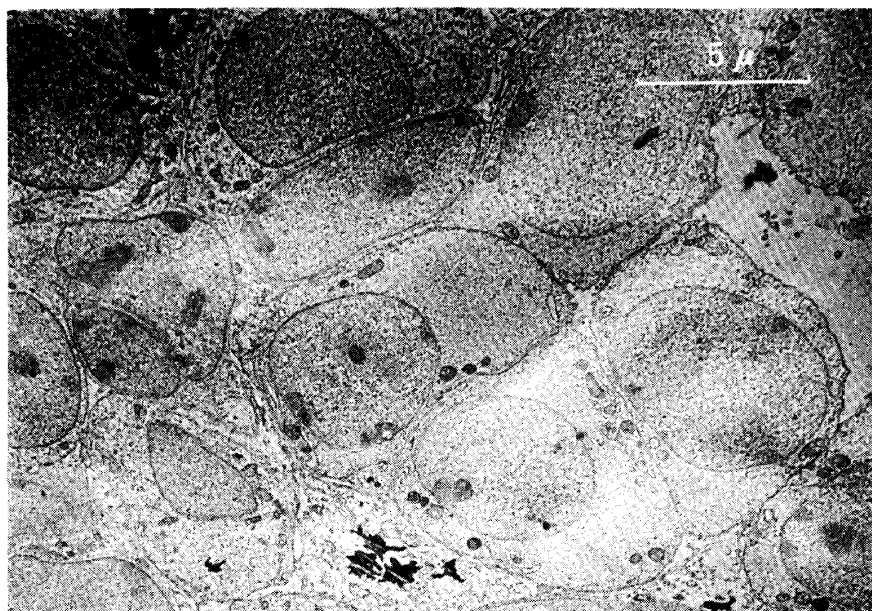


写真10 経胎盤的ウレタン投与による原始肺胞内細胞増殖像。

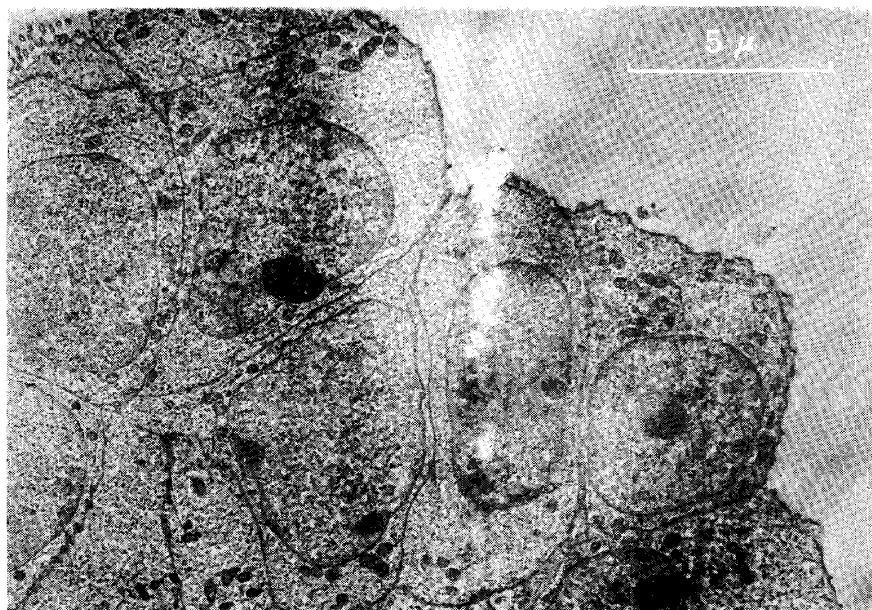


写真11 経胎盤的ウレタン投与による原始肺胞内細胞増殖像。



写真12 やや成長した腫瘍細胞塊。

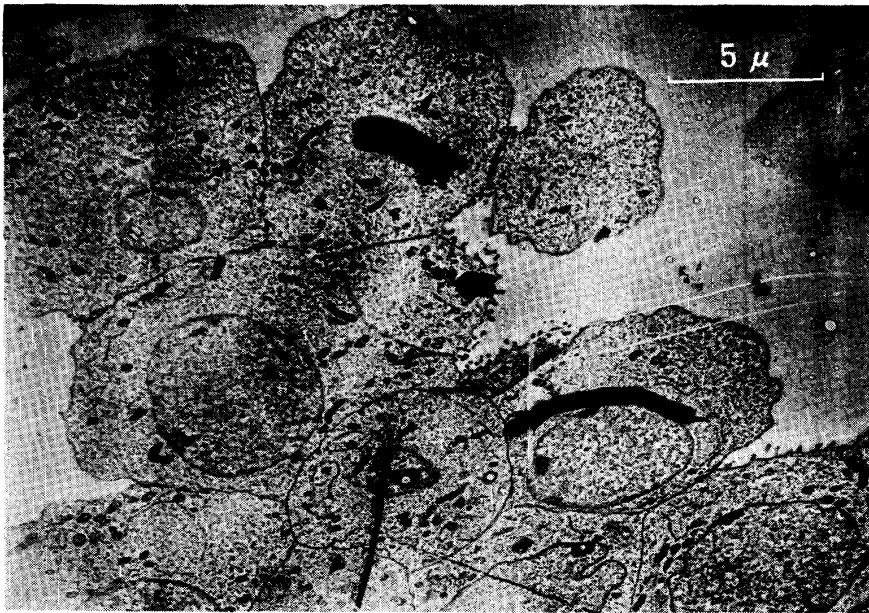


写真13 やや成長した腫瘍細胞塊.

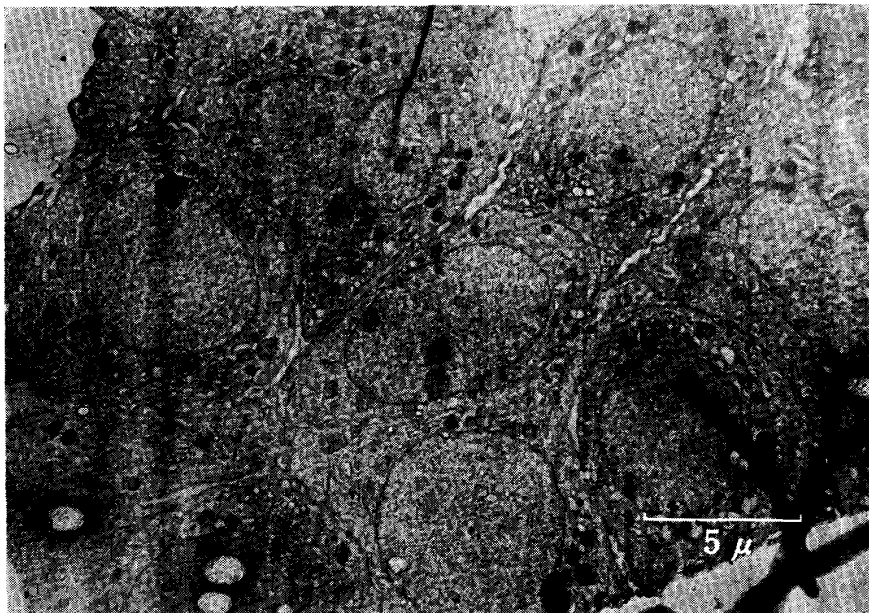
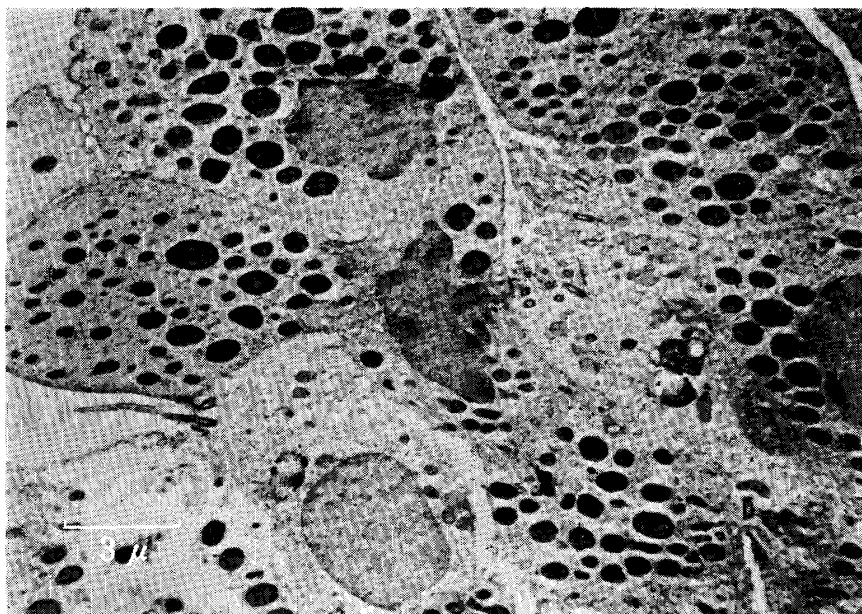


写真14 経胎盤的ウレタン投与を受けた自然分娩産仔（10週仔）にみられた腫瘍細胞塊.

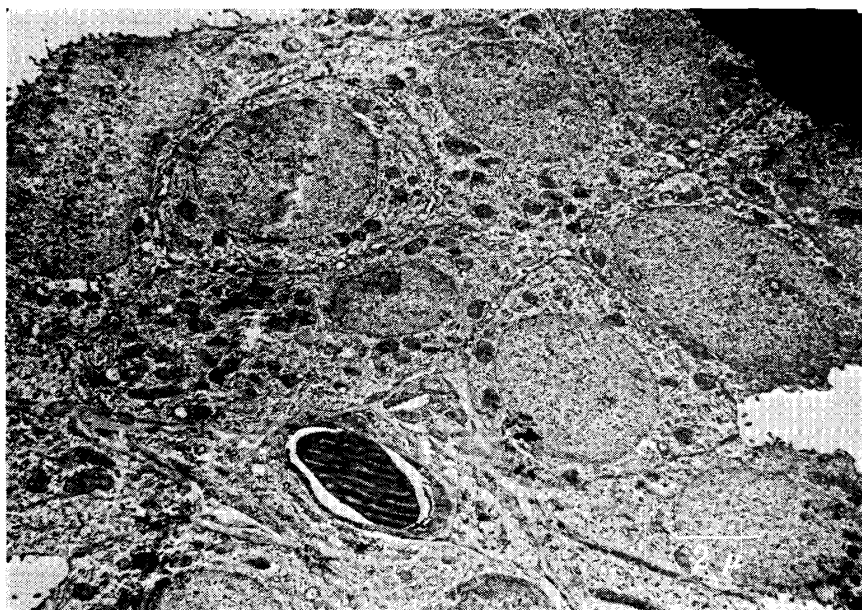


写真15 経胎盤的ウレタン投与を受けた自然分娩産仔（10週仔）にみられた腫瘍細胞塊. 右方には2核の細胞がみえる.





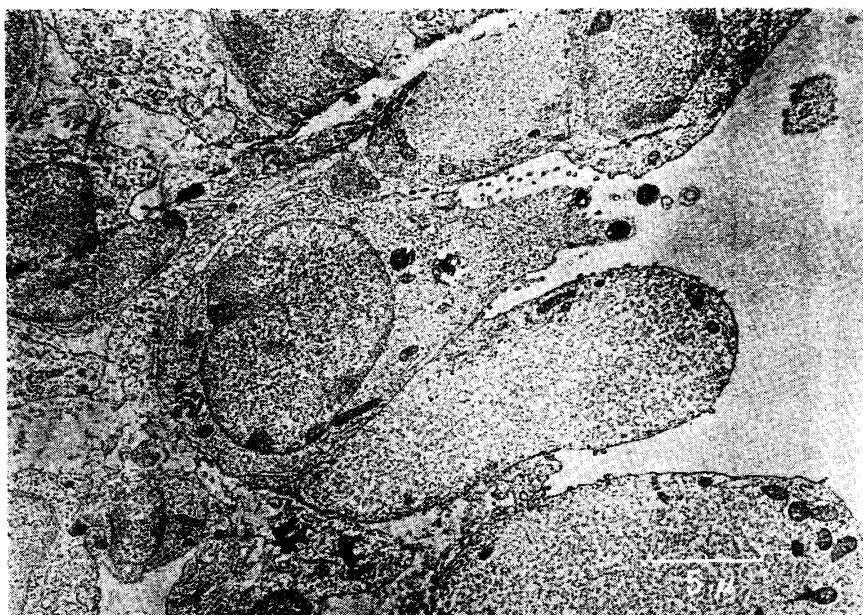
**写真16** 経胎盤的ウレタにン投与によって発生せしめた肺腺腫結節の一部。(20週仔). 好オスメウム小体も線毛も持たぬ細胞, 線毛を有する細胞などがみられる. ミトコンドリアは, 基質の電子密度が高く均質にみえるものが多い.



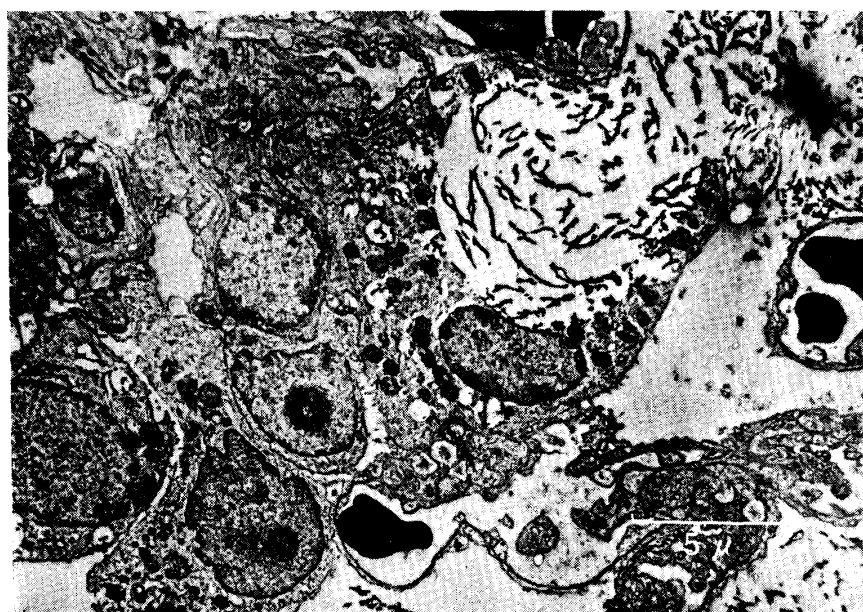
**写真17** 経胎盤的ウレタン投与によって発生せしめた肺腺腫結節の一部。(14週仔).  
単純な形の腫瘍細胞群.



**写真18** 経胎盤的ウレタン投与によって発生せしめた肺腺腫結節の一部。(14週仔).  
好オスミウム小体を有する細胞がみられる.



**写真19** 胎仔肺に於いて，好オスミウム小体が細胞端に蕾状構造を形成し，それが発芽するように突出し，細胞質から放出されつつある像。



**写真20** マウス肺において，よく発達した好オスミウム小体が，おびただしい数の鱗状片群となって肺胞壁細胞より放出されている像。細胞は半月状に残っている。